

1939

Robert S. Klautky



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0081

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT MAINZ
DIREKTOR: Prof. Dr. med. G. KUSCHINSKY

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER NARKOTIKA
AUF DEN STOFFWECHSEL DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ROBERT S. KLAUTKY

aus

Britisch Guayana

MAINZ

1958



Dekan: Prof. Dr. med. H. Leicher
Referent: Prof. Dr. med. G. Kuschinsky

Datum des Diploms 22. Juni 1959

Von BRENDDEL, KOPPERMANN und THAUER wurde 1954 vorgeschlagen, für Grundumsatzbestimmungen an Tieren, grundsätzlich Untersuchungen in Narkose zu verwenden. Mit diesem Vorgehen sollte eine völlige Ruhigstellung und weitgehende Angleichung an die üblicherweise bei Menschen eingehaltenen Grundumsatzbedingungen erreicht werden. Dabei muß allerdings die Voraussetzung gemacht werden, daß die jeweils verwendeten Narkotika selbst keinen Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch der Tiere nehmen. Diese Annahme erscheint nicht ohne weiteres gerechtfertigt, denn nach Untersuchungen von ROBERTSON und STEWART (1932) führt Äthylalkohol an Hirnschnitten von Kaninchen in vitro zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, Barbiturate nach DAVIES und QUASTEL (1932), WESTFALL (1949) und HEEG und WEIS (1959) dagegen unter gleichen Bedingungen zu verminderter Sauerstoffaufnahme.

Da Veränderungen in vitro, die an einem Organ gemessen wurden, keine Gültigkeit für den Gesamtumsatz des Tieres haben müssen, wurden Stoffwechselbestimmungen an mit verschiedenen Substanzen narkotisierten Ratten durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchungen könnten darüber hinaus auch für die Anwendung der Narkotika am Menschen Bedeutung erlangen: Bei langdauernden Eingriffen mit Drosselung des Kreislaufes besteht die Notwendigkeit, den Sauerstoffbedarf der Gewebe möglichst weitgehend herabzusetzen, um Schädigungen durch Anoxie vorzubeugen. Es wäre in solchen Fällen günstig, wenn man außer durch Hypothermie den Sauerstoffverbrauch des Organismus schon durch das Narkotikum selbst senken könnte, ohne die Empfindlichkeit der Gewebe gegen den Sauerstoffmangel durch den Eingriff am Stoffwechsel zu erhöhen.

Methodik

Die Versuche wurden in der Zeit zwischen November 1956 und Mai 1959 an Ratten im Gewicht von 150 bis 300 g - je zur Hälfte Männchen und Weibchen - durchgeführt. Die Tiere wurden in Gruppen zu je 10 in Ställen bei 19 - 20 Grad C gehalten, und mit LATZ-Rattenkuchen (Firma Latz, Euskirchen/Rhld.) gefüttert. Insgesamt wurden 2 getrennte Versuchsserien mit je 50 Tieren vorgenommen.

Um möglichst konstante Versuchsbedingungen zu haben, wurden die Stoffwechselbestimmungen an Ratten, die je 15 - 20 Stunden vor dem Versuch gehungert hatten, durchgeführt. Aus einer Gruppe von 10 Tieren wurden

jeweils 5 nach Zufallskriterien ausgewählt. narkotisiert und 3 von diesen für die Stoffwechseluntersuchung herangezogen. Zwei blieben außerhalb der Apparatur, um an ihnen den Ablauf der Narkose verfolgen zu können.

Die Narkose wurde als ausreichend tief erachtet, wenn sich die Tiere aus der Seitenlage nicht mehr aufrichten konnten: Nur mit Tieren in diesem Zustand wurde der Versuch begonnen. Auch nach Beendigung des Versuches mußten alle 3 Tiere diese Bedingung erfüllen. War eine oder mehrere Ratten aus der Narkose erwacht, was bei allen verwendeten Narkotika gelegentlich vorkam, so wurden die Ergebnisse nicht verwertet.

Alternierend wurden verschiedene Narkotika untersucht und Kontrollversuche mit nichtnarkotisierten Tieren durchgeführt. Bei Ratten, die narkotisiert worden waren, wurde zwischen 2 Versuchen für das einzelne Tier mindestens eine Pause von 1 Woche eingehalten. Vor dem ersten Versuch wurden die Tiere 2 mal zur Gewöhnung für 1 1/2 Stunde in die Apparatur gebracht.

Stoffwechselbestimmungen:

Die Messungen wurden mit der Apparatur von HECHT (1937) durchgeführt; die abgegebene Kohlensäure nach WINKLER (1943) titriert. Die Temperatur des Wasserbades betrug in den meisten Versuchen 27 Grad C. Da sich aber zeigte (s. Ergebnisse), daß namentlich bei den narkotisierten Tieren unter dieser Bedingung die Körpertemperatur abfiel, wurden auch Versuche bei Versuchstemperaturen von 30 und 33 Grad C angestellt.

Es wurden jeweils 3 Tiere gleichzeitig untersucht, da nach LUNDHOLM (1949) Stoffwechselbestimmungen an mehreren Tieren gleichzeitig wegen der geringeren Streuung Einzelbestimmungen vorzuziehen sind. Die durch die Anzahl der Tropfrohre gegebene Umwälzgeschwindigkeit der Luft begrenzte die Zahl der Versuchstiere auf 3.

Jeder Stoffwechselversuch bestand aus einer 30 min. dauernden Vorperiode und 4 - 8 10 min. -Meßperioden. Aus Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureabgabe wurde der respiratorische Quotient (RQ) und der Umsatz berechnet. Die Bezeichnung "Grundumsatz" wurde im Weiteren möglichst vermieden, da bei wachen Tieren ein nicht genau bestimmter Anteil des Umsatzes auf Bewegungen der Tiere zurückzuführen ist (BAHNER - 1948) und bei narkotisierten Tieren mit einem Einfluß des Narkotikum auf den Stoffwechsel gerechnet werden muß.

Die ermittelten $\text{Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ wurden mit Hilfe der Formel O (Oberfläche) $\text{cm}^2 = 9,0 \sqrt[3]{\text{Gewicht (g)}}$ (BENEDICT - 1938) berechnet. Als Gewicht wurden dabei die Einzelgewichte der 3 Versuchsratten eingesetzt.

Aus der großen Zahl der Narkotika wurden solche ausgewählt, die nach einmaliger Zufuhr eine ausreichend lange Narkose herbeizuführen imstande sind. Kurzwirksame Substanzen oder solche, die eine wiederholte Zufuhr erfordern wurden, konnten aus methodischen Gründen nicht untersucht werden.

Folgende Narkosemittel wurden verwendet:

1. Äthylalkohol wurde als 12%ige wäßrige Lösung in einer Menge von 50 ml/kg Körpergewicht per os verabreicht. Nach ungefähr 15 min. trat eine Narkose entsprechend der oben angegebenen Definition ein und hielt ungefähr 6 Stunden an.
2. Diäthylbarbitursäure (Barbital) wurde als 10%ige Lösung des Natriumsalzes in einer Menge von 175 mg/kg i. p. appliziert. Eine Narkose trat nach dieser Zufuhr in rund 1/2 Stunde ein und hielt 8 - 9 Stunden an.
3. Paraldehyd wurde als 10%ige Lösung unter Zusatz von 1%igem Traganth in einer Menge von 2 g/kg per os zugeführt. Trotz dieser hohen Dosis waren nicht alle Ratten narkotisiert. Es war daher nötig, 5 - 6 Ratten zu sondieren, von denen jeweils die ersten 3, die in Seitenlage liegen blieben, für den Versuch verwendet wurden. Andererseits war es aber nicht möglich, eine größere Paraldehyddosis zu verabreichen, da bereits mit 2 g/kg einzelne Tiere 2 - 24 Stunden nach dem Versuch starben. Nach 10 - 15 min. waren die Tiere narkotisiert und erwachten nach 3 - 12 Stunden.
4. Tribromäthanol* wurde zunächst in Vorversuchen auf die für unsere Versuchsanordnung zweckmäßigste Applikationsform geprüft. Dabei ergab sich, daß nach rektaler Zufuhr die Wirkungskdauer noch gut verträglicher Dosen für die angewandte Methodik der Stoffwechselbestimmung zu kurz war. Tribromäthanol wurde daher in einer Dosis von 1,2 g/kg Körpergewicht als 10%ige, breiige Traganthemulsion per os verabreicht. Mit dieser Dosis waren die Versuchstiere nach 10 - 15 min. narkotisiert, erwachten jedoch bereits nach 1 1/2 - 3 Stunden. Eine Erhöhung der Dosis war nicht möglich, da dann wieder

* Wir danken der Firma Bayer Leverkusen für die Überlassung von Avertinampullen.

einzelne Ratten während des Versuches starben. Wegen der kurzen Wirkung war es notwendig, die Zahl der durchgeführten Zwischenbestimmungen von 8, wie in den anderen Versuchen, auf 6 zu vermindern. Die Vorperiode von 30 min. wurde dagegen unverändert beibehalten.

Bei einzelnen Tieren jeder Gruppe wurde die Körpertemperatur (rektal) zu verschiedenen Zeiten des Versuches gemessen, um eventuelle Einflüsse einer Unterkühlung erfassen zu können. Temperaturkontrollen erfolgten a) an wachen Tieren, b) nach Eintritt der Narkose vor Einbringen in die Stoffwechselapparat und c) noch in Narkose bzw. an wachen Kontrolltieren am Ende des Versuches. Da sich bei diesen Messungen ergab, daß Barbital und Äthanol unter der gewählten Versuchstemperatur von 27 Grad C zu einem Absinken der Körpertemperatur während der Stoffwechseluntersuchung führten, wurden entsprechende Bestimmungen des Stoffwechsels und der Körpertemperatur bei höheren Außentemperaturen (30 und 33 Grad C) in sonst völlig identischer Anordnung wiederholt. Bei den Stoffwechseluntersuchungen wurden in diesen Fällen jeweils nur 4 Zwischenbestimmungen durchgeführt.

Aus den einzelnen 4 - 8 Werten eines an 3 Ratten durchgeführten Versuches wurde ein Mittelwert errechnet, der bei den weiteren statistischen Berechnungen als Ergebnis des Versuches eingesetzt wurde. Auch in der Abbildung und den Tabellen wurde ein solcher Mittelwert, der also auf 4 - 8 Einzelmessungen beruht, bei der Angabe der Versuchszahl n als 1 gerechnet.

Die statistische Berechnung der Ergebnisse (Mittelwerte, Standardabweichung der Mittelwerte, Prüfung der Signifikanz des Unterschiedes zweier Mittelwerte nach der Zweigruppenstreuungszerlegung) erfolgte nach üblichen Methoden (SNEDECOR - 1950). Als signifikanter Unterschied ist eine Wahrscheinlichkeit der Übereinstimmung zweier Mittelwerte von $p < 0,05$ mit $\star$; $p < 0,01$ mit $\star\star$; $p < 0,001$ mit $\star\star\star$ bezeichnet.

Ergebnisse

A) Untersuchungen bei einer Versuchstemperatur von 27 Grad C

Die Ergebnisse der Versuche bei 27 Grad C Versuchstemperatur sind aus der Tabelle I, II und Abbildung I zu entnehmen. Eine Trennung in Versuche mit Äthanol und Barbital einerseits und Paraldehyd, Tribromäthanol und Äthanol andererseits erschien zweckmäßig, da die ersteren von November 1956 bis Juli 1957, die letzteren von Januar bis Mai 1959 durchgeführt wurden.

Um eventuelle Einflüsse des Geschlechts zu erfassen und die Reproduzierbarkeit der erhaltenen Ergebnisse zu prüfen, wurde in der ersten Versuchsserie an 5 Gruppen jeder Versuch als Kontrolluntersuchung (d.h. ohne Narkotikum), nach Gabe von Äthanol oder Barbital 5 mal wiederholt. Die Mittelwerte dieser jeweiligen 5 Versuche - deren jeder aus 8 Zwischenwerten berechnet ist - sind in Tabelle I wiedergegeben.

Bei den Kontrollversuchen unterschieden sich die Stoffwechselwerte der weiblichen Ratten nicht von denen der männlichen, jedoch lag der RQ der Männchen höher ($p < 0,01$).

Die Körpertemperatur von 9 Ratten, vor Anfang des Versuches gemessen, betrug durchschnittlich 37,9 Grad C und war am Ende des Versuches um durchschnittlich 1 Grad gefallen.

Äthanol schien den Stoffwechsel der Tiere nicht zu vermindern. Ein Unterschied zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und Äthanolversuche jeder Gruppe in sich war nicht feststellbar. Bei einer Streuungszerlegung und Berücksichtigung aller Ergebnisse konnte jedoch eine geringe Senkung nachgewiesen werden ($p < 0,05$ - Tab. II). Zwischen den Kontroll- und Äthanolversuchen der zweiten Versuchsserie und gleichen Untersuchungen der ersten Serie war kein Unterschied nachweisbar. In der zweiten Serie war allerdings wegen der kleinen Versuchszahl bei Vergleich mit den Kontrollen kein Einfluß der Äthanolnarkose auf den Stoffwechsel festzustellen.

Bei 9 wachen Tieren, die später mit Äthanol narkotisiert wurden, betrug die Durchschnittstemperatur wie bei den Kontrolltieren 37,9 Grad C (Tab. III). Sie sank während des Eintritts der Narkose, also bis Versuchsbeginn, um etwa 2 Grad. Nach Ende des Versuches war bei einer Versuchstemperatur von 27 Grad C die Körpertemperatur weder gestiegen noch gefallen.

Die unter Barbitalnarkose bestimmten Stoffwechselwerte waren, verglichen mit den Kontrollwerten, erniedrigt. Im Gegensatz zu den Versuchen bei Äthanolnarkose war bei den 5 Gruppen der 1. Serie zwischen den Mittelwerten der Kontroll- und Barbitalversuche jeder Gruppe eine Senkung nachweisbar ($p < 0,001$).

Weiterhin ergab sich eine stärkere Senkung des Sauerstoffverbrauchs der weiblichen Ratten durch Barbital: Während der Stoffwechsel der Männchen unter Barbital um $1,19 \text{ Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ niedriger lag als bei den Kontrollversuchen, betrug die Senkung bei den Weibchen $1,62 \text{ Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ ($p < 0,01$).

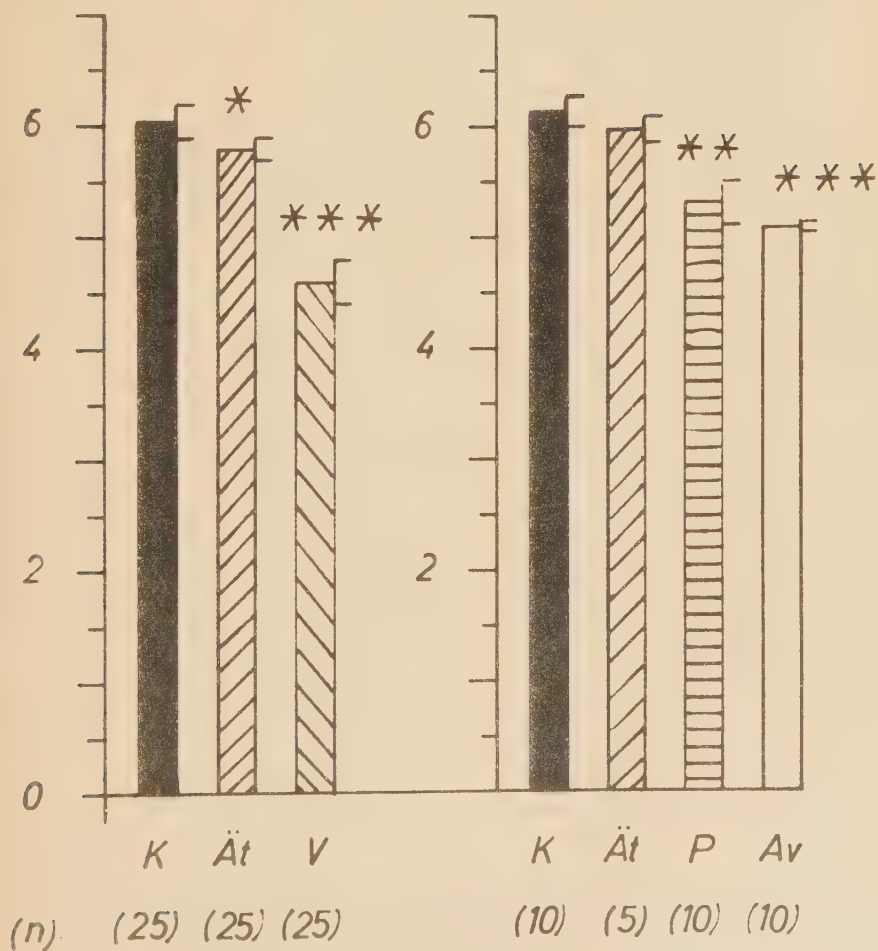
Abbildung I : Umsatz von Ratten in Äthanol-, Barbital-, Paraldehyd- und Tribromäthanolnarkose bei 27 Grad C Versuchstemperatur

K - Kontrolle:	15-20 Stunden hungernde Ratten ohne Behandlung.
Ät - Äthanol:	50 ml/kg - 12%iger Äthanol - per os.
V - Barbital:	175 mg/kg - 10%iges Barbital - i.p.
P - Paraldehyd:	2 g/kg - 10%iges Paraldehyd in Traganth - per os.
Av - Tribromäthanol:	1,2 g/kg - 10%iger Tribromäthanol in einer breiigen Traganthemulsion - per os.

Zahl der Versuche (n) jeweils in Klammern.

Angaben $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$. Versuchsanordnung, Bestimmungsmethoden und Bezeichnung signifikanter Unterschiede s. Methodik.

$Kal/m^2/10\ min$



Die Körpertemperatur von 9 Ratten (Tab. III), die später mit Barbital narkotisiert wurden, stimmte genau mit der der Kontrolltiere überein. Bis zu Beginn des Versuches trat nach Barbitalgabe eine Körpertemperatursenkung um 3 Grad ein. Während der Stoffwechselbestimmungen trat, wie bei der Äthanolnarkose, keine weitere Temperaturänderung mehr ein, obwohl der Stoffwechsel im Vergleich zu den Kontrolltieren, deren Temperatur während der Stoffwechselbestimmungen um 1 Grad abnahm, deutlich gesenkt war ($p < 0,001$). Nach den bisherigen Ergebnissen bestünde die Möglichkeit, daß der unter Barbital um 24% verminderte Sauerstoffverbrauch nicht auf die Narkose, sondern auf die Hypothermie zurückzuführen sei, denn bei den Kontrolltieren wurden die Versuche bei Körpertemperatur zwischen 36 und 37 Grad, bei den mit Barbital narkotisierten Tieren dagegen bei ungefähr 35 Grad Körpertemperatur durchgeführt. Um diese Frage näher zu klären, wurden Versuche bei erhöhten Versuchstemperaturen mit Äthanol- und Barbitalnarkose vorgenommen (s. unten). Da Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Ratten in der 2. Versuchsserie nicht gefunden wurden, wurde auf die Einteilung in Gruppen verzichtet.

Da sich der Stoffwechsel der Tiere unter Äthylalkohol nur eben nachweisbar änderte, wurde der Einfluß anderer Alkoholderivate, nämlich Paraldehyd und Tribromäthanol untersucht.

Paraldehyd übte einen ähnlichen Einfluß auf den Stoffwechsel wie Äthanol aus. In 10 Versuchen (der Mittelwert von einem Versuch aus 8 Zwischenwerten bestehend) lag der Stoffwechsel unter Paraldehyd um $0,81 \text{ Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ niedriger als bei den Kontrollen ($p < 0,01$) (s. Abb. I).

Tribromäthanol vermochte den Stoffwechsel stärker (um 17%) als Paraldehyd zu senken, allerdings nicht in dem Maße wie Barbital. Die Stoffwechselwerte von 10 Versuchen (ein Versuch = 6 Zwischenwerte) lagen um $1,05 \text{ Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ niedriger als die Kontrollwerte ($p < 0,001$).

B) Untersuchungen bei Versuchstemperaturen von 30 und 33 Grad C

Tabelle III gibt die Ergebnisse der Untersuchungen bei 27, 30 und 33 Grad C wieder.

Da die Untersuchungen bei einer Versuchstemperatur von 27 Grad C eine Körpertemperatursenkung ergeben haben, wurden Versuche mit Versuchstemperaturen von 30 und 33 Grad durchgeführt.

Kontrolle					Äthanol					Barbital				
Vers. - temp.	Temperatur				wach vor Vers.	Temperatur				wach vor Vers.	Temperatur			
	vor Vers.	nach Vers.	Kal/m ² / 10 min	RQ		vor Vers.	nach Vers.	Kal/m ² / 10 min	RQ		vor Vers.	nach Vers.	Kal/m ² / 10 min	RQ
27 °C	37,9 ± 0,2 (9)	36,9 ± 0,1 (9)	6,14 ± 0,15 (10)	0,73 ± 0,02 (10)	37,9 ± 0,1 (9)	35,8 ± 0,4 (9)	35,2 ± 0,3 (9)	5,97 ± 0,11 (25)	0,71 ± 0,02 (25)	37,9 ± 0,1 (9)	35,1 ± 0,4 (9)	35,2 ± 0,4 (9)	4,59 ± 0,18 (25)	0,71 ± 0,01 (25)
30 °C	37,3 ± 0,1 (9)	36,9 ± 0,2 (9)	6,88 ± 0,35 (5)	0,74 ± 0,01 (5)	37,1 ± 0,2 (6)	35,7 ± 0,4 (15)	36,3 ± 0,3 (15)	6,25 ± 0,19 (5)	0,73 ± 0,02 (5)	37,5 ± 0,2 (6)	34,5 ± 0,2 (12)	36,2 ± 0,2 (12)	4,90 ± 0,20 (5)	0,75 ± 0,02 (5)
33 °C	36,5 ± 0,3 (15)	37,7 ± 0,1 (15)	7,48 ± 0,45 (5)	0,79 ± 0,03 (5)	37,8 ± 0,3 (6)	35,9 ± 0,4 (15)	38,4 ± 0,3 (15)	6,20 ± 0,14 (5)	0,76 ± 0,01 (5)	38,1 ± 0,2 (6)	35,8 ± 0,3 (15)	37,9 ± 0,3 (15)	5,57 ± 0,29 (5)	0,77 ± 0,01 (5)

Tabelle III: Einfluß der Versuchstemperatur auf Umsatz und RQ von Ratten in Äthanol- und Barbitalnarkose

Kontrolle: 15 - 20 Stunden hungernde Ratten ohne Behandlung.

Äthanol: 50 ml/kg - 12%iger Äthanol - per os.

Barbital: 175 mg/kg - 10%iges Barbital - i.p.

Rektale Temperaturmessungen.

Signifikante Unterschiede sind nur innerhalb der Behandlungsgruppen gegen die bei 27 ° gemessenen Werte.

Angaben $\bar{x} \pm s_x$. Versuchsordnung, Bestimmungsmethoden und Bezeichnung signifikanter Unterschiede s. Methodik.

In jeweils 5 Versuchen - jeder bestehend aus Bestimmungen zu je 10 min. - mit Äthanol, Barbital und den entsprechenden Kontrollen, waren folgende Befunde zu erheben:

Im Allgemeinen stieg mit erhöhter Versuchstemperatur der Stoffwechsel an. Ähnlich verhielt sich die Körpertemperatur.

Bei 30 Grad war der Stoffwechsel in den Kontrollversuchen unverändert und die Körpertemperatur, die bei 27 Grad des Versuches um etwa 1 Grad absank, blieb konstant.

Eine deutliche Stoffwechselsteigerung von $2,34 \text{ Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ zeigte sich bei einer Versuchstemperatur von 33 Grad C. Dabei konnte ein Körpertemperaturanstieg um 1 Grad am Ende des Versuches gemessen werden.

Unter Äthanolnarkose änderte sich der Stoffwechsel bei erhöhten Versuchstemperaturen nicht. Während die bis Versuchsbeginn bereits um 2 Grad gesenkte Körpertemperatur während der Stoffwechselbestimmungen bei 27 Grad konstant blieb, nahm sie bei 30 Grad etwas zu, lag allerdings noch unterhalb der Temperatur im wachen Zustand.

Bei einer Versuchstemperatur von 33 Grad ergab sich bei Äthanolnarkose im Gegensatz zu den Kontrollversuchen keine Steigerung des Stoffwechsels. Die Körpertemperatur übertraf aber bei Versuchsende um ungefähr 0,5 Grad die Temperatur wacher Tiere.

Unter Barbitalnarkose reagierten die Tiere bei 30 Grad Versuchstemperatur ebensowenig wie bei den Kontroll- oder Äthanolnarkoseversuchen mit einer Umsatzsteigerung.

Bei 33 Grad war eine Steigerung um $0,98 \text{ Kal/m}^2/10 \text{ min.}$ ($p < 0,05$) feststellbar. Die Umsatzsteigerung betrug somit weniger als die Hälfte der Zunahme der Kontrolltiere unter gleichen Bedingungen.

Die Körpertemperatur, die vor Versuchsbeginn um ca. 3 Grad abgesunken war, blieb bei einer Versuchstemperatur von 27 Grad unverändert. Bei 30 Grad stieg sie um 1 Grad und erreichte bei 33 Grad annähernd die Temperatur nicht-narkotisierter Ratten.

Diskussion

Die Stoffwechselbestimmungen an narkotisierten Ratten ergaben, daß alle untersuchten Narkotika zu einer Verminderung des Sauerstoffverbrauchs gegenüber wachen Kontrolltieren führten. Als Ursache für diese Umsatzsenkung käme

folgendes in Frage:

1. Eine Ruhigstellung der Tiere.
2. Eine Senkung der Körpertemperatur durch die Narkose und als Folge davon ein verlangsamter Ablauf aller chemischen Umsetzungen.
3. Schließlich eine pharmakologische Stoffwechselhemmung durch die Narkotika.

Der größte Teil unserer Untersuchungen wurde bei einer Versuchstemperatur von 27 Grad C durchgeführt, wobei sich sowohl bei den Kontrollen als auch den narkotisierten Tieren am Ende des Versuches eine erniedrigte Körpertemperatur feststellen ließ. Die Versuchstemperatur war in Anlehnung an frühere Untersuchungen (MUSCHOLL-1952) gewählt worden, obwohl HERRINGTON (1940) als optimale Temperatur für Stoffwechseluntersuchungen an Ratten 28 - 29 Grad C angibt. Allerdings waren die Ratten von HERRINGTON vor dem Versuch in Ställen bei 23 - 25 Grad gehalten worden, während unsere Versuchstiere an eine Umgebungstemperatur von 19 - 20 Grad adaptiert waren. Nach HERRINGTON kann die Umgebungstemperatur einen Einfluß auf die optimale Versuchstemperatur nehmen.

Da eine Versuchstemperatur von 27 Grad C bei den narkotisierten Ratten zu erheblicher Hypothermie führte, und bei erniedrigter Körpertemperatur der Stoffwechsel absinken könnte, sollte versucht werden, durch Erhöhung der Versuchstemperatur eine Hypothermie zu verhindern und dadurch Eingriffe des Narkotikum in den Stoffwechsel von den Folgen der Hypothermie zu trennen. Bei diesen Versuchen erwies sich nun für die nichtnarkotisierten Tiere eine Versuchstemperatur von 30 Grad C als gut verträglich, während bei narkotisierten Ratten immer noch eine Erniedrigung der Körpertemperatur zu Versuchsende festgestellt wurde. Eine weitere Steigerung der Versuchstemperatur um 3 Grad führte bei den narkotisierten Tieren zu normaler Körpertemperatur, aber die Kontrollratten wurden bei dieser Temperatur bereits unruhig, so daß keine Vergleichsmöglichkeiten mit den in Narkose liegenden Tieren bestanden. (Die Bewegungen der Kontrolltiere wurden nur beobachtet, nicht exakt registriert).

Vergleicht man aber die bei verschiedener Versuchstemperatur, jedoch nicht gesenkter Körpertemperatur, gemessenen Stoffwechselwerte von Kontrolltieren (bei 27 Grad Versuchstemperatur) und harbitalnarkotisierten Ratten (bei 33 Grad C), so ist der Stoffwechsel nach Barbitol auch unter diesen Bedingungen erniedrigt.

Mit einer gewissen Erniedrigung des Stoffwechsels in Narkose ist bei den Versuchstieren immer zu rechnen, da sich der Umsatz bei wachen Tieren aus dem eigentlichen "Grundumsatz" und einem zusätzlichen, durch die Spontانبewegungen bedingten Energiestoffwechsel (BAHNER 1948) zusammensetzt, deren Anteile im einzelnen Versuch nicht genau bestimmt werden können.

Es wäre daher zu erwarten, wenn die Narkotika selbst keinen Einfluß auf den Stoffwechsel hätten, daß jede Form von Narkose eine gleichgroße Stoffwechselerniedrigung hervorruft. Bei den von uns verwendeten Narkotika ließ sich jedoch eine gleichmäßige Verminderung nicht feststellen: Bei Äthanolnarkose betrug die Stoffwechselsenkung 3 - 4 %; bei Paraldehyd und Tribromäthanol 13 bzw. 17% und nach Barbitalapplikation 24%.

Es könnte sich nun entweder um eine Steigerung des in der Narkose vorliegenden "Grundumsatzes" durch Äthanol oder um eine Senkung des "Grundumsatzes" durch Barbitat handeln. Äthanol könnte in den vorliegenden Versuchen zu einer Umsatzsteigerung geführt haben, denn ZUNTZ und BERDEZ (1887), MONALDI (1931) an Menschen und WEISS und REISS (1923) an Kaninchen fanden eine vermehrte Sauerstoffaufnahme nach nicht narkotischen Gaben. Untersuchungen von Le BRETON und SCHAEFFER (1933) ergaben allerdings keine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bei Ratten nach Gabe von 2 g/kg bei einer Versuchstemperatur von 28 Grad C. Auch in diesen Versuchen handelte es sich um nicht narkotischwirkende Äthanolmengen.

Barbitat dagegen könnte zu einer Stoffwechselminderung auf Grund einer Hemmung von Oxydationsvorgängen führen: Einen verminderten Sauerstoffverbrauch fanden in vitro BEHNECKE (1931) am Muskel, DAVIES und QUASTEL (1932), WESTFALL (1949) und HEEG und WEIS (1959) am Gehirn. Versuche von CURTI (1932) an Menschen ergaben nach therapeutischen Gaben von Somnifen eine "Grundumsatzsenkung", die tiefer als die im physiologischen Schlaf war und Experimente von YOICHI (1954) an Ratten nach Barbituratgaben eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs. Die Körpertemperatur war bei den letztgenannten Versuchen erniedrigt.

Neben einer differenten Beeinflussung des am Ganztier insgesamt gemessenen Stoffwechsels durch Narkotika ist aber auch daran zu denken, daß einzelne Organe, insbesondere das Zentralnervensystem, unter dem Einfluß verschiedener Narkotika unterschiedlich reagieren können. LASSEN (1959) berichtete über Untersuchungen der Sauerstoffaufnahme des Gehirns unter verschiedenen Bedingungen, wobei eine Narkose an Menschen sowohl mit Äthylalkohol (BATTEY, HEYMAN und PATTERSON - 1952, 1953, 1956) als auch mit

Barbituraten die Sauerstoffaufnahme des Gehirns bis zu 50% reduzierte (N_2O Methodik nach KETY und SCHMIDT - 1948), während im Schlaf die Aufnahme von der im wachen Zustand nicht unterschieden war. Wenn alle Organe eine gleiche Reduzierung aufweisen würden, müßte der Gesamtverbrauch um 50% des Sauerstoffverbrauchs der Kontrolltiere herabgesetzt sein. Dies war in unseren Versuchen nicht der Fall. Deshalb müßte der Sauerstoffverbrauch in den anderen Organen weniger stark abgenommen haben, unverändert geblieben oder sogar angestiegen sein (Äthanol).

Paraldehyd verminderte den Stoffwechsel um 17%. Abgesehen von der Ausatmung des reinen Paraldehyds und der Ausscheidung durch die Niere, wird ein Teil davon in der Leber wahrscheinlich zu Acetaldehyd abgebaut und weiter zu Kohlensäure und Wasser oxydiert (GOODMAN u. GILMAN - 1955). Für Paraldehyd würde damit ähnliches wie für Äthanol gelten.

BRENDEL, KOPPERMANN und THAUER (1954) hatten vorgeschlagen Grundumsatzbestimmungen an Tieren in Narkose durchzuführen, da "die Narkose - sofern sie mit dem Überleben des Gesamtorganismus zu vereinbaren ist - keine spezifische Senkung des Gesamtsauerstoffverbrauchs herbeiführt". Einem solchen Vorgehen muß aber nach den vorliegenden Ergebnissen widersprochen werden, da die gemessenen "Grundumsatzgrößen" von der Art des verwendeten Narkotikum abhängig sind.

Zusammenfassung

Mit dem Respirometer für Kleintiere nach HECHT (1937) wurde der Stoffwechsel von Ratten unter Narkose bestimmt.

Die verwendeten Narkosemittel waren: 12% ige wäßrige Äthylalkohollösung, 50 ml/kg Körpergewicht per os; Barbitol 175 mg/kg i. p.; Paraldehyd 2 g/kg in 1% iger Tragantlösung per os; Tribromäthanol 1,2 g/kg als breiige Tragantemulsion per os.

Bei einer Versuchstemperatur von 27 Grad C war der Stoffwechsel der Ratten unter Äthanol gegenüber dem der wachen Kontrolltiere, trotz einer um 2 Grad gesenkten Körpertemperatur nur um 3 - 4% vermindert.

Unter Barbitalnarkose, bei gleichen Bedingungen, war der Stoffwechsel im Vergleich zu dem der Kontrolltiere um 24% erniedrigt. Dabei war die Körpertemperatur um 3 Grad gesenkt.

Die Versuche unter Paraldehyd- und Tribromäthanolnarkose ergaben einen um 13 bzw. 17% verminderten Stoffwechsel; bei Tribromäthanol mehr als bei Paraldehyd, beidemal aber nicht so stark wie bei Barbitol.

Obwohl die Kontrolltiere bei 30 und 33 Grad C Versuchstemperatur mit einer Stoffwechsel- und Körpertemperatursteigerung reagierten, war bei den äthanolnarkotisierten Ratten trotz Körpertemperaturerhöhung der Stoffwechsel unbeeinflusst.

Eine Erhöhung der Versuchstemperatur auf 30 bzw. 33 Grad bewirkte, daß bei den barbitalnarkotisierten Ratten der Stoffwechsel und die Körpertemperatur gegenüber den bei 27 Grad Versuchstemperatur gemessenen Werten gesteigert wurden. Der höchst erhaltene Stoffwechselwert bei 33 Grad Versuchstemperatur lag aber immer noch tiefer als der der Kontrolltiere bei 27 Grad.

Auf Grund der Befunde sollten Bestimmungen des Umsatzes von Tieren in Narkose nicht als "Grundumsatzwerte" bezeichnet werden.

Literaturverzeichnis

- BAHNER, F.: Über den Grundumsatz der Ratte. Seine Bestimmung mit dem Zeisschen Laboratoriumsinterferometer. *Pflügers Arch.* 250, 521-533 (1948).
- BATTEY, L.L., J.L. PATTERSON u. A. HEYMANN: Effects of Methyl and Ethylalcohol on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption. *Am. J. Med.* 13, 105 (1952).
- BATTEY, L.L., A. HEYMANN u. J.L. PATTERSON: Effects of Ethylalcohol on Cerebral Blood Flow and Metabolism. *J. Am. Med. Ass.* 152, 6 (1953).
- BATTEY, L.L., J.L. PATTERSON u. A. HEYMAN: Effects of Methylalcohol on Cerebral Blood Flow and Metabolism. *Am. Med. Ass. Arch. Neurology* 76, 252 (1956).
- BEHNECKE, K.: Über die Wirkung einiger Hypnotika auf die Methylenblaufärbung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.* 163, 594 (1931).
- BENEDICT, F.G.: "Vital Energetics" Carnegie Institution Publication Nr. 503 Washington D. C. 1938.
- BRENDEL, W., E. KOPPERMANN u. R. THAUER: Der respiratorische Stoffwechsel in Narkose (ein Beitrag zur Frage des Minimalumsatzes). *Pflügers Arch.* 259, 177-206 (1954).
- CURTI, G.: *Boll. Soc. Biol. sper.* 7, 37 (1932), zit. nach d. Hdbuch. d. exp. Pharmakol. Ergänzungswk. II, Narkotika d. Fettreihe von M. Kochmann-Halle, S. 162 herausgegeben von W. Heubner u. J. Schüller - Springer Berlin 1936.
- DAVIS, D.R. u. J.H. QUASTEL: Dehydrogenations by Brain Tissue. The Effects of Narcotics. *Biochem. J.* 26, 1672 (1932).
- GOODMAN, L.S. u. A. Gilman: *Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2. ed. Macmillan New York 1955.
- HECHT, G.: Verbessertes Respirometer für Kleintiere. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.* 187, 147 (1937).

- HEEG, E. u. K. H. WEIS: Über die Hemmung des Sauerstoffverbrauchs von Gehirnschnitten durch Hexobarbital und Thiopental.
Der Anesthesist (im Druck).
- HERRINGTON, L. P.: The Heat Regulation of small Laboratory Animals at various environmental Temperatures.
Am. J. Physiol. 129, 123 (1940).
- KETY, S. S. u. C. F. SCHMIDT: The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values.
J. Clin. Invest. 27, 476-483 (1948), zit. nach Battey, L. L.,
A. Heyman and J. L. Patterson, J. Am. Med. Ass. 152, 6 (1953).
- LASSEN, N. A.: Cerebral Blood Flow and Oxygen Uptake.
Physiol. Rev. 39, 183 (1959).
- Le BRETON, E. u. G. SCHAEFFER: Comptes rendus Acad. Sc. Paris 197, 1066 (1933), zit. nach d. Hdbuch. d. exp. Pharmakol. Ergänzungswk. II, Narkotika d. Fettreihe von Kochmann-Halle, S. 230 herausgegeben von W. Heubner u. J. Schüller - Springer Berlin 1936.
- LUNDHOLM, L.: A method for Reducing the Variation in Metabolism Tests, with Application to the Effects of Temperature, Sex and Weight on the Oxygen Consumption in Guinea Pigs.
Acta physiol. Scand. 18, 259 (1949).
- MUSCHOLL, E.: Über den Einfluß von Substanzen, die in den SH-Gruppenstoffwechsel des Organismus eingreifen, auf die bei der Ratte durch Rhodan, Methylthiouracil und Conteben hervorgerufenen Veränderungen.
Inaug. Diss. 1952.
- MONALDI, V.: Probl. alimentare 1, 60 (1931), zit. nach d. Hdbuch. d. exp. Pharmakol. Ergänzungswk. II. Narkotika d. Fettreihe von M. Kochmann-Halle, S. 228 herausgegeben von W. Heubner u. J. Schüller - Springer Berlin 1936.
- ROBERTSON, J. D. u. C. P. STEWART: The Effect of Alcohol on the Oxygen Uptake in Brain Tissue.
Biochem. J. 26, 65 (1932).
- SNEDECOR, G. W.: Statistical Methods applied to Experiments in Agriculture and Biology, 4. ed. The State College Press Ames, Iowa 1950.

- WEISS, R. u. M. REISS: Über die Wirkung des Alkohols auf den respiratorischen Stoffwechsel.
Zschr. f. ges. exp. Med. 38, 420 (1923).
- WESTFALL, B.A.: Effects of Phenobarbital on Oxygen Consumption of Brain Slices.
J. Pharm. exp. Ther. 96, 193-197 (1949).
- WINKLER, Cl.: Zit. nach Jander-Jahr: Massenanalyse, Sammlg. Göschen 1943.
- YOICHI, SATO: Influences of various Drugs upon the respiratory gaseous metabolism of Rats.
Acta med. et biol. Niigata 2, 773-785 (1954).
- ZUNTZ, N. u. N. BERDEZ: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. S.178 1887, zit. nach d. Hdbuch. d. exp. Pharmakol. Bd.I, S.335 herausgegeben von A.Heffter - Springer Berlin 1923.

Lebenslauf

Am 3. April 1932 wurde ich als dritter Sohn des Holzgroßhändlers, Claud Hugh Klautky, und seiner Ehefrau, Christina Ann Klautky, geb. Ashby, in Mackenzie City, British Guayana, geboren. Von 1938 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Georgetown, Brit. Guayana und von 1943 bis 1949 das Queen's College. Im gleichen Jahr bestand ich die Oxford and Cambridge Joint-Board Prüfung, wobei ich von der London-Universitätsimmatrikulationsprüfung befreit wurde. Im Jahre 1952 nahm ich das medizinische Studium an der Heidelberg-Universität auf. Nach einem Jahr wechselte ich nach Mainz über, um mein medizinisches Studium hier fortzusetzen. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich an der Johannes-Gutenberg-Universität im Sommer 1955 und die ärztliche Staatsprüfung im November 1958 an der gleichen Universität.

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

